

Besteht Bedarf an neuen kardiovaskulären Risikofaktoren?

Is there a need for new cardiovascular risk factors?

Arnold von Eckardstein*

Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich,
Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Die klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen haben einen hohen negativen Vorhersagewert, insbesondere in Verbindung mit Scorewerten und Algorithmen, deren Verwendung derzeit in internationalen Konsens-Richtlinien zur primären Prävention dieser Krankheiten befürwortet wird. Da die Kosten im Verhältnis zur geringen Chance, Fälle zu finden, sehr hoch sind, sollten neuartige Risikofaktoren wie C-reaktives Protein, Lipoprotein(a), Homocystein oder genetische Marker nicht wahllos in bevölkerungsweiten Screeningprogrammen eingesetzt werden. Wegen des niedrigen positiven Vorhersagewertes der klassischen Risikofaktoren besteht aber ein klarer Bedarf, die Risikobeurteilung bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko zu verbessern. Dies betrifft 20–25% der Bevölkerung in Deutschland. Diese Personen sind die bevorzugte Zielgruppe für neue Risikofaktoren. Bei Personen mit intermediärem Risiko kann der neue Risikofaktor den Ausschlag geben, ob oder ob nicht mit Blutdruck oder Lipid senkenden Medikamenten behandelt wird. Bei Patienten mit hohem Risiko ergibt sich bei zusätzlichem Vorliegen neuer Risikofaktoren die Motivation zu einer intensivierten Behandlung von Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Beispiele für solche neuen Risikofaktoren sind C-reaktives Protein (CRP), Lipoprotein(a) oder Mikroalbuminurie. Wünschenswert sind neue Risikofaktoren, welche spezifische Behandlungsmodalitäten nach sich ziehen. Dies ist zur Zeit allenfalls für Homocystein der Fall. Letztlich fehlen randomisierte Interventionsstudien, um den klinischen Nutzen neuer Risikofaktoren zu belegen.

Schlüsselwörter: C-reaktives Protein; globales Risiko; Homocystein; Lipoprotein(a); Mikroalbuminurie.

*Korrespondenz: Institut für Klinische Chemie,
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich,
Schweiz
Tel.: +41-1-255-2260
Fax: +41-1-255-4950
E-mail: arnold.voneckardstein@usz.ch

Abstract

The established risk factors for cardiovascular disease have a high negative predictive value, especially when combined in scores and algorithms, the use of which is currently advocated by international consensus guidelines for the primary prevention of cardiovascular disease. As the costs are high compared to the small chance of finding cases, novel risk factors such as C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine or genetic markers should not be used randomly in population-wide screening programs. Due to the low positive predictive value of the established risk factors, there is a clear need to improve risk assessment in patients at high or intermediate risk (20–25% of the male middle-aged German population). These patients are the main target for novel risk factors. A novel risk factor may bring about the decision whether or not a patient at intermediate risk will be treated with blood pressure-lowering or lipid-lowering drugs. Patients at high risk will benefit from novel risk factors because they may justify intensified treatment of high blood pressure or dyslipidemia. Examples of such risk factors are C-reactive protein (CRP), lipoprotein(a) or microalbuminuria. The goal is to find risk factors that will lead to specific treatment. Currently, only homocysteine is fulfilling this requirement. Randomized intervention studies are still needed to prove the clinical relevance of novel risk factors.

Keywords: C-reactive protein; global risk; homocysteine; lipoprotein(a); microalbuminuria.

Einleitung

Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der Erkrankungsalter und Verlauf stark von angeborenen und erworbenen Risikofaktoren abhängen. Seit der Pionierarbeit der Framingham-Studie wurden durch viele klinische und prospektive Studien in der Bevölkerung unabhängige Risikofaktoren für Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere Gefäßerkrankungen identifiziert. Unter diesen gelten frühere atherosklerotische Gefäßerkrankungen, Alter, männliches Geschlecht, vorzeitige atherosklerotische Gefäßerkrankungen in der Familie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, hoher Cholesterinspiegel, Hypertriglyceridämie und niedriger

HDL-Cholesterinspiegel als klassische Risikofaktoren. Darüber hinaus haben verschiedene prospektive randomisierte Interventionsversuche gezeigt, dass ein Rauchstopp und medikamentöse Therapien zur Senkung des Blutdrucks und der Blutfette dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität sowohl in primärer als auch in sekundärer Prävention um etwa 30% zu senken. Trotz dieser Fortschritte sind wir derzeit Zeugen einer Kontroverse um die Einführung neuer Risikofaktoren in die klinische Praxis. Konkret sind dies Lipoprotein(a) (Lp[a]), C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen, Homocystein und Mikroalbuminurie.

Grenzen der klassischen Risikofaktoren und der Einschätzung des globalen Risikos

Aus zwei kürzlich erschienenen Berichten, in denen die Daten von mehr als 500.000 Teilnehmern bei 14 Interventions- und 3 Beobachtungsstudien ausgewertet wurden, geht hervor, dass 80 bis 90% der Patienten, die eine klinisch bedeutsame koronare Herzerkrankung entwickelten, mindestens einen der vierklassischen Risikofaktoren aufwiesen, nämlich Hypercholesterinämie (Serumcholesterin >240 mg/dL/6.22 mmol/L), Hypertonie (systolischer Blutdruck >140 mmHg), Diabetes mellitus oder Rauchen [1, 2]. Das Zählen einzelner Risikofaktoren ist jedoch weder sensitiv noch spezifisch, denn es vernachlässigt den graduellen und konzentrationsabhängigen Einfluss der Risikofaktoren und die überproportionale Wirkung der Interaktion mehrerer Risikofaktoren. Das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors bei einem Patienten ist wenig aussagekräftig. Umgekehrt kann das Vorhandensein mehrerer mäßig ausgeprägter Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko erheblich erhöhen. Daher ist derzeit die zuverlässigste Methode zur Beurteilung des koronaren Risikos, die Information über verschiedene Risikofaktoren mit Hilfe von Algorithmen oder Scores zu kombinieren. Dieses Verfahren ermöglicht es, das absolute Risiko eines Menschen, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, zu berechnen. Die am meisten anerkannten und am besten untersuchten Algorithmen sind aus der US-amerikanischen Framingham-Studie und der deutschen PROCAM-Studie [3, 4] abgeleitet worden. Aktuelle internationale Richtlinien stützen sich bei ihren Empfehlungen für die Indikation hypolipidämischer oder antihypertensiver Medikationen bei klinisch asymptomatischen Patienten ("primäre Prävention") auf die Beurteilung des globalen Risikos. Ein geschätztes globales Risiko von mehr als 20% über 10 Jahre bei einem asymptomatischen Patienten gilt als hoch. Dem betreffenden Patienten wird eine ebenso aggressive Behandlung angeraten wie einem symptomatischen Patienten mit einer Gefäßerkrankung. Das heißt, Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 100 mg/dL (2.6 mmol/L) und des systolischen Blutdrucks auf unter 130 mmHg. Ein geschätztes Risiko zwischen 10 und 20% über 10 Jahre gilt als mäßig, und die Behand-

lung strebt einen LDL-Cholesterinspiegel von <130 mg/dL (<3.4 mmol/L) und einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg an. Ein geschätztes Risiko von $<10\%$ gilt als gering. In diesem Fall wird der Mehrheit der Patienten keine medikamentöse Behandlung empfohlen [5–7].

Bei Anwendung des PROCAM-Algorithmus ergibt sich für 7.5% der deutschen Männer im Alter von 35 bis 65 Jahren eine Risikoeinschätzung von $>20\%$, für 15% liegt das geschätzte Risiko bei 10–20% und für 77.5% beträgt die Risikoeinschätzung $<10\%$. In jeder dieser Gruppen trat während einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren etwa ein Drittel aller Koronarereignisse auf. Bei Anwendung des PROCAM-Algorithmus hat ein geschätztes globales Risiko von über 20% bei einem 35- bis 65-jährigen deutschen Mann einen positiven Vorhersagewert von 32%. Ein globales Risiko von $<10\%$ hat einen negativen Vorhersagewert von 97%. Das mittlere Risiko von 10–20% hat einen positiven Vorhersagewert von 14% und einen negativen Vorhersagewert von 86% [5]. Der Framingham-Algorithmus oder die auf der SCORECARD basierenden Empfehlungen der Dritten Gemeinsamen Empfehlungen der Europäischen Fachgesellschaften (z.B. European Society of Cardiology) haben noch geringere positive Vorhersagewerte und überschätzen daher das kardiovaskuläre Risiko bei asymptomatischen deutschen Männern mittleren Alters [8, 9].

Viele Wissenschaftler, Ärzte und Patienten glauben, dass die Beurteilung der klassischen Risikofaktoren oft zu einer Unterschätzung des koronaren Risikos führt. Das Gegenteil ist der Fall. Das Auffinden des relativ kleinen Prozentsatzes von Personen, die trotz eines geringen globalen Risikos eine atherosklerotische Gefäßerkrankung entwickeln, würde bei einer geringen Wahrscheinlichkeit, solche Fälle zu entdecken, ein kostenintensives Screening großer Bevölkerungsgruppen erfordern. Das bedeutendere Problem ist die hohe falsch-positive Rate bei Personen mit einem mittleren oder hohen globalen Risiko. Hieraus ergibt sich ein Bedarf für den Einsatz neuer und zusätzlicher Risikofaktoren, insbesondere bei Personen, die aufgrund der klassischen Risikofaktoren ein hohes oder intermediäres globales kardiovaskuläres Risiko haben. Ausserdem könnte bei Hochrisikopatienten das zusätzliche Vorhandensein neuer Risikofaktoren striktere oder aggressivere Behandlungsziele nach sich ziehen.

Anforderungen an neuartige Risikofaktoren

In tausenden von Fall-Kontroll-Studien wurden hunderte von klinischen, biochemischen oder genetischen Markern gefunden, die einen statistisch bedeutenden Zusammenhang mit koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall oder peripherer Gefäßerkrankung zeigen. Die meisten dieser Zusammenhänge konnten entweder in anderen Studien nicht bestätigt werden oder waren nicht unabhängig von den klassischen Risikofaktoren. Einige dieser neuen Risikofaktoren erwiesen sich jedoch als

stabil und unabhängig. Derzeit findet eine rege Diskussion darüber statt, ob diese Faktoren in die routinemäßige Risikobeurteilung einbezogen werden sollen. Dies betrifft insbesondere Lipoprotein(a) (Lp[a]), C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen, Homocystein und Mikroalbuminurie.

Bevor diese und andere neue Risikofaktoren auf breiter Ebene in die klinische Routine aufgenommen werden, müssen sie vorgegebene Kriterien erfüllen [6, 10, 11]:

- Die Methoden zu ihrer Bemessung müssen präzise, richtig und international standardisiert sein, sodass die Ergebnisse zuverlässig und unabhängig vom Hersteller und Labor sind.
- Der zu bestimmende Marker sollte biologisch stabil sein, sodass Einzelmessungen bei einem Patienten repräsentativ sind und keine speziellen präanalytischen Anforderungen erfüllt werden müssen.
- Bezüglich der diagnostischen Cut-off-Werte muss ein Konsens bestehen, sodass in der täglichen Praxis klinische Entscheidungen abgeleitet werden können.
- Der neue Risikofaktor muss mit den klassischen Risikofaktoren interagieren, sodass die diagnostische Effizienz der globalen Risikobewertung verbessert wird, vorzugsweise, wie oben diskutiert, in den Gruppen mit hohem und mittlerem Risiko. Ferner oder alternativ dazu sollten die neuen Risikofaktoren für bestimmte Patientengruppen von besonderer Bedeutung sein, z.B. für Frauen oder Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen, oder im Zusammenhang stehen mit speziellen Gefäßerkrankungen, z.B. Schlaganfall oder peripherer Gefäßerkrankung.
- Die Beurteilung des Risikofaktors sollte die Therapie beeinflussen, im Idealfall auf spezifische Weise.
- Der Marker sollte ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweisen und mit leicht anzuwendenden und preisgünstigen Tests gemessen werden können.

Inwieweit treffen diese Kriterien auf die meistdiskutierten neuen Risikofaktoren zu?

Lipoprotein(a) [12]

Ein internationaler Lp(a)-Standard steht seit kurzem zur Verfügung. Die Anwendung dieses Standards mit Hilfe verschiedener Tests liefert jedoch noch abweichende Resultate, sodass Lp(a)-Daten von verschiedenen Laboratorien unterschiedliche Ergebnisse liefern [13]. Die Mehrzahl der Laboratorien setzt einen Cut-off-Wert von 30 mg/dL ein; wird dieser überstiegen, gilt das kardiovaskuläre Risiko als erhöht. Aufgrund ihrer starken genetischen Abhängigkeit zeigen Lp(a)-Spiegel geringe intraindividuelle Schwankungen [13]. Nierenerkrankungen und Proteinurie verursachen einen Anstieg des Lp(a)-Spiegels, weswegen nicht der Lp(a)-Spiegel, sondern die polymorphe Größe seines charakteristischen Proteinbestands, Apolipoprotein (a), das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Nierenerkrankungen signifikant beeinflusst [14]. Bei der asymptomatischen männlichen Bevölkerung interagiert Lp(a) mit traditionellen Risikofaktoren,

sodass erhöhtes Lp(a) das koronare Risiko von Männern mit mittlerem und großem globalem Risiko weiter erhöht, jedoch nicht von Männern mit geringem globalem Risiko [15]. Lp(a) erhöht ausserdem das Risiko eines Schlaganfalls und venöser Thromboembolie bei Patienten mit erworbenen (z.B. beim Nephrotischen Syndrom, bei rheumatischen Erkrankungen) und genetischen Thrombophilie-Risikofaktoren [16, 17]. Lp(a)-Spiegel werden von derzeit verfügbaren Medikamenten ausser im moderaten Maße von Sexualsteroiden und Nikotinsäure nicht beeinflusst. Post-hoc-Analysen einiger Interventionsversuche zeigten, dass Patienten mit hohem Lp(a)-Spiegel von Statinen oder postmenopausaler Hormonersatztherapie profitieren. Dieses Ergebnis konnte jedoch in der Auswertung anderer großer Interventionsversuche nicht bestätigt werden [18, 19].

C-reaktives protein [20]

Der CRP-Spiegel kann mit präzisen, richtigen, standardisierten und relativ preisgünstigen Tests gemessen werden. Ein CRP-Spiegel über 1 mg/L weist auf einen mäßigen Anstieg des Risikos hin, und ein CRP-Spiegel über 3 mg/L gilt als Indikator für ein hohes Risiko [21]. Der CRP-Spiegel wird jedoch stark durch akute und chronische Entzündungen beeinflusst, sodass ein Spiegel von >10 mg/L nicht zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos herangezogen werden darf [22]. In diesem Fall müssen nach Abklingen der akuten Erkrankung nochmals Blutproben zur Analyse genommen werden. Zwei neuere veröffentlichte Studien haben die Wechselwirkung zwischen CRP und der globalen Risikobeurteilung untersucht. Erhöhte CRP-Spiegel steigerten das kardiovaskuläre Risiko von Frauen mit geringem Risiko sowie mit mittlerem und hohem Risiko (d.h. >10% in 10 Jahren, ermittelt mit Hilfe der Framingham-Risikokala) [23]. Aus den Daten der Augsburger Gruppe der MONICA-Studie haben König et al. ermittelt, dass CRP die diagnostische Effizienz bei Männern mit mittlerem globalem Risiko verbessert, jedoch nicht bei Männern mit niedrigem globalem Risiko [24]. Post-hoc-Analysen von Interventionsversuchen weisen darauf hin, dass Männer mit erhöhtem CRP überproportional von Aspirin- und Statintherapie profitieren [25, 26]. Interventionsversuche mit Statinen auf Grundlage des CRP-Wertes wurden gestartet. Als Konsequenz empfiehlt die American Heart Association CRP-Messungen für Personen mit intermediärem kardiovaskulärem Risiko. Nicht empfohlen wird die CRP-Messung für das unselektierte Bevölkerungsscreening und für die Risikostratifizierung bei Personen mit niedrigem globalem Risiko (geringe Fall-Findungswahrscheinlichkeit). Bei Patienten mit hohem geschätztem globalem Risiko wird der Einsatz von CRP diskutiert, um allenfalls aggressivere Behandlungsziele zu verfolgen [27, 28].

Fibrinogen [29]

Fibrinogenmessungen sind noch nicht international standardisiert worden. Der Analyt erfordert Citratplasma als

spezielles Probenmaterial. Wie CRP ist Fibrinogen ein Akutphasen-Reaktionspartner, der zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit akuter Erkrankung klinisch nicht geeignet ist. Es gibt keinen internationalen Konsens über diagnostische Cut-off-Werte, auch wenn der Cut-off-Wert in der Mehrzahl der Studien auf 3.5 g/L festgelegt wurde. Erhöhtes Fibrinogen verstärkt das Risiko von Männern mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, welches nach der Framingham-Punkteskala berechnet wurde [26]. Ebenso stellte sich in der PROCAM-Studie heraus, dass ein Fibrinogen-Wert >3 g/L das Risiko von Männern mit geringem und kombiniertem mittlerem und hohem Risiko weiter erhöht (unveröffentlichte Ergebnisse). Informationen über therapeutische Maßnahmen infolge von erhöhtem Fibrinogen sind nicht verfügbar.

Homocystein [30]

Für die Messung von Homocystein stehen präzise, richtige und standardisierte Assays zur Verfügung. Bei gesunden Personen zeigt der Analyt geringe intraindividuelle Schwankungen. Er wird jedoch stark durch die Nierenfunktion und verschiedene Arzneimittel beeinflusst [30]. Auch wenn der Analyt keine Spezialproben erfordert, muss doch sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Serum bzw. Plasma schnell von den Zellen getrennt wird, da Erythrozyten Homocystein produzieren, sodass eine längere Lagerung von Vollblut zu einem Anstieg des Homocystein-Spiegels führt [31]. Alternativ kann Fluorid zur Hemmung des Erythrozyten-Stoffwechsels zugesetzt werden. Bisher gibt es keinen Konsens über Cut-off-Werte für den Homocystein-Spiegel, sodass sie von 10 bis 16 $\mu\text{mol/L}$ variieren. Die Empfehlungen der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Homocystein Arbeitsgruppe DACH empfiehlt einen cut-off von 10 $\mu\text{mol/L}$ [32]. Trotz der im Vergleich zu Cholesterin oder Hypertonie mäßigen Assoziation des Homocysteins mit dem koronaren Risiko verstärkt Homocystein das Risiko von Patienten mit hoher Gefährdung, sei es bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankung oder solchen mit einem nach der Framingham-Punkteskala hoch eingeschätzten Risiko [29]. Homocystein ist der einzige der hier besprochenen neuartigen Risikofaktoren, der mit einer spezifischen therapeutischen Intervention verbunden ist, nämlich mit der Gabe von Folsäure, entweder allein oder in Kombination mit den Vitaminen B6 und B12 [32]. In einer Studie senkte die Behandlung von Patienten, die sich einer koronaren Angioplastie unterzogen, mit dieser Vitaminkombination die Rate von Re-Stenosen nach 6 und 12 Monaten. Andererseits wurde die Anzahl tödlicher und nicht tödlicher Myokard-Infarkte nicht gesenkt [33, 34]. Überraschenderweise war jedoch die Rate von Re-Stenosen und klinischer Vorfälle bei Behandlung mit Folsäure/Vitamin B6 und B12 in einer ähnlichen Studie erhöht [35]. Daher benötigen wir dringend die Ergebnisse verschiedener laufender großer Interventionsversuche zur Bewertung der klinischen Wirkung von Homocystein

senkenden Vitaminen, um die klinische Relevanz dieses Markers beurteilen zu können.

Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurie ist ein weithin anerkannter Marker für mikro- und makrovaskuläre Schädigungen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie [36]. Deshalb und aufgrund des erwiesenen Nutzens der Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Mikroalbuminurie empfehlen Konsensusrichtlinien die Messung von Albuminurie bei Patienten mit Hypertonie oder Diabetes [37]. Es sprechen immer mehr Daten dafür, dass Mikroalbuminurie auch in der allgemeinen Bevölkerung ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist [38, 39]. Sie interagiert mit den klassischen Risikofaktoren. Es wurde bisher jedoch noch nicht gezeigt, ob und wie Mikroalbuminurie das Risiko innerhalb der globalen Risikogruppen weiter erhöht [38, 39]. Ein weiterer Nachteil für den breiteren Einsatz von Mikroalbuminurie sind die Uneinigkeit bezüglich der optimalen Probe und die großen intraindividuellen Schwankungen aufgrund des großen Einflusses von Fieber, physischem Stress und Menstruationsblutungen auf die renale Albuminausscheidung. Der Proben-Goldstandard, der 24-Stunden-Urin, ist weder praktisch noch findet er Akzeptanz bei den Patienten. Albuminkonzentrationen in Spontanurinproben zeigen eine gute Korrelation zur Ausscheidung im 24-Stunden-Urin, wenn die Proben zu einem bestimmten Zeitpunkt genommen werden (zweiter Morgenurin). Es besteht jedoch noch Uneinigkeit darüber, ob die Albumin-Kreatinin-Ratio oder die absolute Albuminkonzentration bestimmt werden soll. Erstere wird durch die Muskelmasse beeinflusst und erfordert die Definition alters- und geschlechtsspezifischer Cut-off-Werte, letztere wird durch intraindividuelle Schwankungen in der Diurese beeinflusst [40, 41].

Fazit

Die klassischen Risikofaktoren haben einen hohen negativen Vorhersagewert, insbesondere in Verbindung mit Scorewerten und Algorithmen, deren Verwendung derzeit in internationalen Konsens-Richtlinien zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen befürwortet wird. Da die Kosten im Verhältnis zur geringen Chance, Fälle zu finden, sehr hoch sind, sollten neuartige Risikofaktoren nicht wahllos eingesetzt werden. Wegen des niedrigen positiven Vorhersagewertes besteht ein klarer Bedarf, die Risikobeurteilung bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko zu verbessern. Dies betrifft 20–25% der männlichen Bevölkerung mittleren Alters in Deutschland. Bei Personen mit intermediärem Risiko kann der neue Risikofaktor den Ausschlag geben, ob oder ob nicht mit Blutdruck oder Lipid senkenden Medikamenten behandelt wird. Mit Hilfe der gängigen Algorithmen und Scores wird man bei Frauen mittleren Alters nur sehr selten ein eindeutig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko fin-

A Symptomatische Patienten			
Klasse	Charakteristika	Risikokategorie	LDL-Zielwert
Ia	manifeste koronare Herzkrankheit (KHK) plus schlecht kontrollierte Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom und/oder neue Risikofaktoren	sehr hohes Risiko	<100 mg/dL (2.6 mmol/L) <70 mg/dL (1.8 mmol/L) als therapeutische Option
Ib	manifeste koronare Herzkrankheit	hohes Risiko	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)

B Asymptomatische Patienten			
Klasse	Charakteristika	Risikokategorie	LDL-Zielwert
Ila	10-Jahres KHK Risiko >20% plus neue Risikofaktoren	sehr hohes Risiko	<100 mg/dL (2.6 mmol/L) <70 mg/dL (1.8 mmol/L) als therapeutische Optio
Ilb	10-Jahres KHK Risiko >20%	hohes Risiko	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
IIa	10-Jahres KHK Risiko 10–20% plus mindestens 2 neue Risikofaktoren	hohes Risiko	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
IIb	10-Jahres KHK Risiko 10–20%	intermediäres Risiko	<130 mg/dL (3.4 mmol/L)
IV	10-Jahres KHK Risiko <10%	niedriges oder moderates Risiko	<160 mg/dL (4.1 mmol/L)

Abbildung 1 Risiko-Stratifizierung und Behandlungsziele in Abhängigkeit von LDL Cholesterin und neuen Risikofaktoren bei symptomatischen (A) und asymptomatischen Patienten (B). (von <http://www.chd-taskforce.de/guide.htm>).

den, allerdings bei einem nicht unerheblichen Teil ein intermediäres Risiko. Somit sind neue Risikofaktoren womöglich von besonderem Interesse, um bei Frauen mittleren Alters die Risikoabschätzung zu verbessern. Das beste Beispiel hierfür ist CRP. Bei Personen mit hohem Risiko wären neue Risikofaktoren insbesondere dann bedeutsam, wenn diese spezifische Behandlungsmodalitäten nach sich ziehen, z.B. Folsäure und Vitamin B12 bei erhöhtem Homocystein, oder aggressivere Behandlungsziele definiert werden. Im Hinblick auf die zweitgenannte Option sind neuere Empfehlungen der International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease zu erwähnen. Hier werden die Therapieziele für LDL-Cholesterin in Abhängigkeit vom Vorhandensein neuer Risikofaktoren modifiziert. So wird vorgeschlagen, dass bei Vorliegen von mindestens zwei neuen Risikofaktoren (z.B. Lp[a] > 0.3 g/L und CRP > 3 mg/L) bei einem Patienten mit hohem globalem Risiko (also >20% in 10 Jahren oder nachgewiesene Atherosklerose) ein Zielwert von 70 mg/dL (1.7 mmol/L) statt 100 mg/dL (2.6 mmol/L) und bei einem Patienten mit intermediärem Risiko (also 10–20% in Jahren) ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dL (2.6 mmol/L) statt < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) anzustreben ist (Abbildung 1) [28].

Literatur

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2003; 290:898–904.
2. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Gar-side DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *J Am Med Assoc* 2003;290:891–7.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–5.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbers-hatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
5. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Pocket Guide to Prevention of Coronary heart dis-ease. <http://www.chd-taskforce.de/guide.htm>
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treat-ment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on car-diovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (consti-tuted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.
8. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Fra-mingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937–45.
9. von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Vergleich inter-nationaler Konsensus-Empfehlungen zur Erkennung des präsymptomatischen Hochrisikopatienten für den Herzinz-farkt in Deutschland. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005; 94:52–60.
10. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for athero-sclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *J Am Med Assoc* 2003;290:932–40.
11. Mosca L. C-reactive protein – to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002;347:1615–7.
12. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003; 49:1785–96.
13. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, Kennedy H, Giaculli F, Berg K, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Labora-tory Medicine to evaluate analytical methods for the deter-mination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000; 46:1956–67.
14. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasniig A, et al. The low molecular weight apo(a) pheno-type is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1027–36.
15. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipo-protein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434–9.
16. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gut-sche S, Junker R, et al. Prospective assessment of risk fac-

- tors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002;360:1540–5.
17. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S. Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858–62.
 18. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *J Am Med Assoc* 2000;283:1845–52.
 19. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52:254–61.
 20. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.
 21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
 22. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003;49:1258–71.
 23. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
 24. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score. Implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349–53.
 25. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.
 26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
 27. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
 28. Assmann G, Cullen P, Fruchart J-C, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, Paoletti R, Riesen W, Stoll M, Tikkanen M, von Eckardstein A. For the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, im Druck.
 29. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1042–5.
 30. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2002;288:2015–22.
 31. Clark S, Youngman LD, Sullivan J, Peto R, Collins R. Stabilization of homocysteine in unseparated blood over several days: a solution for epidemiological studies. *Clin Chem* 2003;49:518–20.
 32. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392–1403.
 33. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973–9.
 34. Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1769–76.
 35. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673–81.
 36. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl. 3):S169–72.
 37. Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:387–93.
 38. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–82.
 39. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992–7.
 40. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1183–9.
 41. Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, Bur A, Herkner H, Hirschl MM. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:81–5.